



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61 1/485, C07D 489/09	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/07966 (43) 国際公開日 1991年6月13日(13.06.1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01541 (22) 国際出願日 1990年11月28日(28. 11. 90) (30) 優先権データ 特願平1/308491 1989年11月28日(28. 11. 89) JP 特願平1/322160 1989年12月11日(11. 12. 89) JP 特願平1/326941 1989年12月15日(15. 12. 89) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 長瀬 博(NAGASE, Hiroshi)[JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-3-8 G-2 Kanagawa, (JP) 河合孝治(KAWAI, Koji)[JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 L-202 Kanagawa, (JP) 松本 修(MATSUMOTO, Shu)[JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西1-20-28 Kanagawa, (JP) 遠藤 孝(ENDOH, Takashi)[JP/JP] 〒253 神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4 Kanagawa, (JP) 桂 芳昭(KATSURA, Yoshiaki)[JP/JP] 〒520 滋賀県大津市園山2-13-1 東レ北園家C棟228号 Shiga, (JP)		荒川幸平(ARAKAWA, Kohei)[JP/JP] 〒602 京都府京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 谷川英次郎(TANIGAWA, Hidejiro) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), NO, SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : IMMUNOSUPPRESSANT AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME (54) 発明の名称 免疫抑制剤及びその製造方法 (57) Abstract An immunosuppressant having a low toxicity and exhibiting an excellent effect even in the case of oral administration, which is characterized by comprising as an active ingredient a δ -opioid antagonist having a high selectivity for a δ -opioid receptor, and a process for preparing a naltrindole, characterized by reacting naltrexone or its salt with a phenylhydrazine derivate in a solvent in the presence of methanesulfonic acid.		

(57) 要約

毒性が低く、経口投与によっても優れた効果を発揮する免疫抑制剤が開示されている。本発明の免疫抑制剤は、 δ オピオイド受容体に選択性の高い δ -オピオイドアンタゴニストを有効成分とすることを特徴とする。本発明はさらに、ナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることを特徴とするナルトルインドール誘導体の製造方法を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	MG	マダガスカル
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	ML	マリ
BB	バルバドス	FR	フランス	MN	モンゴル
BE	ベルギー	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	MW	マラウイ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NL	オランダ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	NO	ノルウェー
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	PL	ポーランド
CA	カナダ	IT	イタリア	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャド
DE	ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DK	デンマーク	MC	モナコ	US	米国

明 細 書

免疫抑制剤及びその製造方法

技 術 分 野

本発明は、免疫抑制剤及びその製造方法に関する。

背 景 技 術

免疫抑制剤は、主に臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑えるために必要不可欠なものである。1980年以前には真に免疫抑制剤と呼べるものが存在せず、最も容易と考えられる脾臓移植でさえ成功率は7%以下であった。1980年に至りサイクロスポリンAが出現し、臓器移植の成功率が飛躍的に向上し、真の臓器移植の時代が始まった。しかし、サイクロスポリンAは腎臓に対する毒性が非常に強く、現在では、他の薬と併用して、サイクロスポリンAの使用量を少しでも減らす工夫がなされている。1984年に、放線菌よりFK-506が発見された。この化合物はサイクロスポリンAの10倍から100倍の免疫抑制効果があると言われ、当初は腎毒性などの副作用もあまりないと考えられていた（サイエンス、1月号、62、1989年）が、最近に至りこのFK-506は腎毒性はサイクロスポリンAより強く、さらに肝毒性も強いことが明らかになり、これらの化合物に代わる低毒性で、免疫抑制活性の強い薬剤が求められている。

また、一般的に、薬物の投与方法としては、医師の立ち会いの必要がなく、自宅においても手軽に投与できる

2

点で経口投与が最も優れているが、サイクロスポリン A は経口剤としての活性が不十分である。

一方、モルヒネなどの鎮痛薬の作用機構の研究を通じて、脳を始めとする各種臓器にはこれらの物質が特異的に結合する部位、すなわち、オピオイド受容体が存在することが知られている。そして、この受容体に結合して鎮痛作用などの薬理作用を発現する化合物はアゴニストと呼ばれている。

また、上記オピオイド受容体に親和性を有するが、それ自体はオピオイド作用を有せず、オピオイド物質の作用と拮抗する物質はオピオイドアンタゴニストと呼ばれる。このようなオピオイドアンタゴニストとしては、従来、ナロキソン、ナルトレキソンが知られており、モルヒネなどのアゴニストの鎮痛作用の解明や、モルヒネなどの麻薬の投与により生ずる副作用である呼吸抑制の治療に利用されている。

最近、このオピオイド受容体に、 μ 、 κ 、 δ の 3 つのサブタイプが存在することが発見され、それぞれのサブタイプの作用を研究するため、それぞれの受容体サブタイプに特異的に結合するリガンド、すなわち、アゴニスト、アンタゴニストが求められている。実際、これらのサブタイプのうち、 μ 受容体に比較的選択性を示すモルヒネの副作用の中でも、重篤な耽溺性、呼吸抑制などは μ 受容体より生ずることが明確になった。この研究により、オピオイド系の鎮痛剤の重篤な副作用である耽溺性、

呼吸抑制などのない理想的な鎮痛薬を合成するには、少なくとも μ 受容体を避け、 κ 又は δ 受容体に選択性の高い化合物をめざせばよいことが示唆される。このように、オピオイド受容体のサブタイプに選択性の高いアンタゴニストは、鎮痛薬の作用機序の研究ばかりでなく理想的な鎮痛薬の開発に必要である。

さらに、最近、オピオイド受容体が、免疫系に関係していることが発見され、特に、そのうちの μ 受容体に作用するモルヒネに代表されるアゴニストは免疫抑制作用を示し、エンケファリンに代表される δ 受容体のアゴニストは免疫増強作用を示すことが報告された（Plotnikoff著、Enkephalins and Endorphins, stress and immune system, Plenum Press, 1986年）。

現在、モルヒネに代表される μ 受容体のアゴニストの免疫抑制作用についての報告は多く存在するが、 μ 受容体のアゴニストは耽溺性、呼吸抑制などの重篤な副作用を有し、免疫抑制剤として開発することは困難である。

発 明 の 開 示

本発明は、毒性が低く、経口剤としても十分な免疫抑制活性を有する新規で理想的な免疫抑制剤を提供することを目的とする。

また、本発明は、煩雑な後処理を必要とせず、高収率に本発明の免疫抑制剤を製造することができる方法を提供することを目的とする。

本願発明者は上述した目的を達成するため、鋭意研究

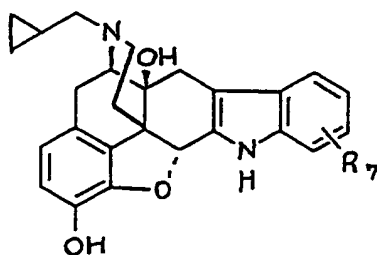
4.

した結果、サイクロスポリンAやFK-506と全く作用機序の異なる免疫抑制剤及びその高収率な製造方法を発見するに至り本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、 δ -オピオイドアンタゴニスト又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤を提供する。

さらに、本発明は、ナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることを特徴とする下記式〔6〕

〔6〕



〔式中、R7は水素、塩素、臭素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロを表す〕

で示されるナルトルインドール誘導体の製造方法を提供するものである。

本発明の免疫抑制剤は、従来のサイクロスポリンAやFK-506の欠点であった毒性を大幅に改善しつつ、非経口投与のみならず、経口投与によっても優れた免疫抑制活性を示す。

また、本発明の免疫抑制剤の製造方法によれば簡単な

操作で高収率に免疫抑制剤を製造することが可能になる。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の免疫抑制剤であるナロキシンドール (N L I) の濃度変化による拮抗作用を示す図、第2図はナルトルインドール (N T I) の濃度変化による拮抗作用を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

上述のように、本発明の免疫抑制剤は δ -オピオイドアンタゴニスト又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする。

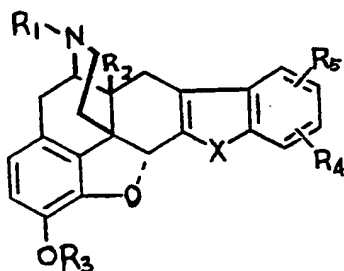
ここでいう δ -オピオイドアンタゴニストとは、電気刺激によるMVD標本の収縮をDADLEまたはDPDPEが抑制するのを阻害する化合物群であり、好ましくはその効力が K_e 値で50以下の化合物群をさす (H.W. Kostertitzら、Br.J.Pharmacol.Vol.46、764、1972、P.S.Portogheseら、Eur.J.Pharmacol.、Vol.146、185、1988)。

K_e 値は、式 $K_e = [\text{アンタゴニスト}] / (IC_{50}\text{比} - 1)$ で表される。

ここで、 IC_{50} 比は、アンタゴニスト存在下で測定されたアゴニストの IC_{50} を、アンタゴニストが存在しない状態で測定した IC_{50} 値で割った値を示す。また、 K_e 値は、 IC_{50} 比にアンタゴニストの濃度を考慮に入れるため導入された値である。従って、 K_e 値が小さいほどアンタゴニスト活性が強いことになる。

δ -オピオイドアンタゴニストとして好ましいものとして、下記一般式〔1〕で示されるものを挙げることができる。

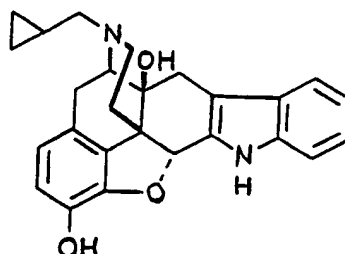
〔1〕



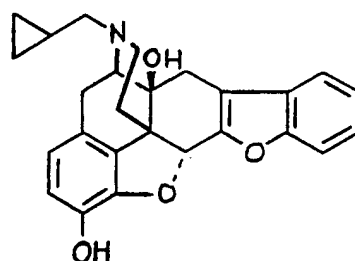
一般式〔1〕で表される化合物のうち、特に好ましいものは、 R_1 は炭素数1～5のアルキル、炭素数3～6のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7～10のアラルキル、炭素数4～5のトランスアルケニル、アリル又はフラン-2-イルアルキルであり、 R_2 は水素又はヒドロキシであり、 R_3 は水素であり、 R_4 は水素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロであり、 R_5 は水素、 X は酸素又は NR_6 （ここで、 R_6 は水素又は炭素数1～5のアルキル）のものである。

これらのうち、特に好ましいものは下記式〔3〕乃至〔5〕で示されるものである。

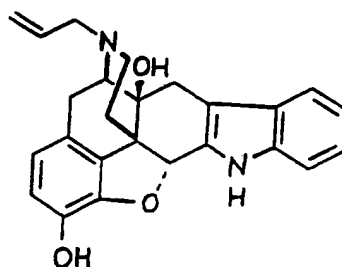
[3]



[4]



[5]

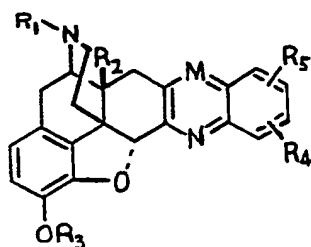


尚、式 [3] の化合物は、ナルトレキソンにインドールを縮環したものであることによりナルトルインドール (NTI) と命名されており (P.S.Portogheseら、J. Med. Chem., 第 31 巻、No 2、1988 年)、式 [5] の化合物はそれにちなんでナロキシインドール (NLI) と命名した。また、式 [4] の化合物はナルトルベンゾフラン (NTB) と命名される。

また、好ましい δ -オピオイドアンタゴニストとして

下記式〔2〕で示される化合物も挙げられる。

〔2〕



本発明の一般式〔1〕乃至〔5〕で示される化合物の薬理学的に許容される塩とは、好ましくは塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、リン酸塩などの無機酸塩、またはメタンスルホン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、フタル酸、グルタル酸、フマール酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、トルエンスルホン酸などの有機酸塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

一般式〔1〕で示される化合物は、公知の方法により製造することができる（P.S.Portogheseら、J.Med.Chem., 第31巻、No.2、282、1988年）。

特に、一般式〔1〕に示される化合物のうち、 R_1 がアリル基、 R_2 が水酸基、 R_3 、 R_5 が水素、 R_4 が前記定義に同じの化合物は具体的には以下のような方法で得られる。すなわち、ナロキソン塩酸塩をフェニルヒドラジンまたは置換フェニルヒドラジンとともに溶媒に溶解し、メタンスルホン酸を加え、攪拌しながらさらに反応を続けた後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した沈澱を

ろ過することにより、一部メタンスルホン酸塩として得られる。残りは母液を炭酸水素ナトリウム中で中和した後、溶媒で抽出することにより得られる。置換フェニルヒドラジン誘導体としては、2-フルオロフェニルヒドラジン、4-フルオロフェニルヒドラジン、2-メチルフェニルヒドラジン、4-メチルフェニルヒドラジン、4-メトキシフェニルヒドラジン、4-ニトロフェニルヒドラジン等のハロゲン、メチル、メトキシまたはニトロで置換されたフェニルヒドラジンを挙げることができるが、もちろんこれに限定されるものではない。ヒドラジン誘導体は、1～10当量の範囲で用いることができ、実用上は1～2当量で十分満足する結果が得られる。溶媒としては、アルコール系の溶媒が好ましく、中でもエタノールが最も好ましく用いられる。反応温度は0～150°Cの範囲で実行可能であるが、中でも20～90°Cが好ましく、特に、80°C前後が好ましい。

また、式〔6〕で示される化合物はナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることにより製造することができる。好ましくは以下に示すような条件に従って製造される。即ち、ナルトレキソン塩酸塩又はフリーのナルトレキソンをフェニルヒドラジン誘導体とともに溶媒に溶解し、メタンスルホン酸を加え、攪拌しながらさらに反応を続けた後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した沈澱をろ過することにより、純粋なメタンスルホン酸塩と

して得られる。フェニルヒドラジン誘導体は、1～10当量の範囲で用いることができ、実行上は1～2当量で十分満足する結果が得られる。溶媒としては、アルコール系のものが好ましく、中でもエタノールが最も好ましく用いられる。反応温度は0～150°Cの範囲で実行可能であるが、中でも20～90°Cが好ましく、特に75～85°Cが好ましい。メタンスルホン酸は、1～20当量を用いられ、特に8～12当量が好ましい。フェニルヒドラジン誘導体としては、2-フルオロフェニルヒドラジン、4-フルオロフェニルヒドラジン、2-クロロフェニルヒドラジン、4-クロロフェニルヒドラジン、2-メチルフェニルヒドラジン、4-メチルフェニルヒドラジン、4-メトキシフェニルヒドラジン、4-ニトロフェニルヒドラジン等を挙げることができるが、もちろんこれに限定されるものではない。

メタンスルホン酸塩以外の塩は、生成したナルトルインドールのメタンスルホン酸塩を有機溶媒に懸濁し、塩基の水溶液で中和した後、有機溶媒で抽出することにより得られるフリーのナルトルインドールを再び溶媒に溶かし、相当する酸を加えることにより得られる。

また、本発明の一般式〔2〕に示される δ アンタゴニストは、国際公開WO 89/00995号に開示される公知の方法により製造することができる。

本発明の免疫抑制剤を臨床において投与する場合、その剤型としては、注射剤、カプセル剤、座剤、経口剤な

ど種々の形態が用いられる。なかでも注射剤、経口剤が好ましく用いられる。

また、本発明の免疫抑制剤は、上記 δ -アンタゴニストそれ自体でもよく、また、安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐剤などの賦形剤を適宜混合してもよい。

本発明の免疫抑制剤は、上記有効成分を1～90重量%、より好ましくは30～70重量%含有することが望ましい。

また、本発明の免疫抑制剤の投与量は、投与対象、投与方法、症状に応じて適宜選択されるが、有効成分で注射剤の場合は0.001～1g/日の範囲で、経口の場合は0.01～10g/日の範囲で投与される。

以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1 ナロキシインドール(NLI)メタンスルホン酸塩及び塩酸塩の合成

ナロキソン塩酸塩1gとフェニルヒドラジン0.3mlを20mlのエタノールに溶かし、加熱、還流している中へメタンスルホン酸2.6mlを加え、攪拌しながら、さらに1.5時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶をろ過すると、0.25gのナロキシインドールメタンスルホン酸塩が得られた。

母液を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で中和後、エタノール、クロロホルムを加えて攪拌した後、スーパーセルでろ過し、ろ液をクロロホルムで抽出し、有機層を

合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。この有機層を濃縮後、セファデックスカラム (LH-20、MeOH) で精製すると残りのナロキシインドールが得られた。得られた化合物を酢酸エチルに溶かし、氷冷下、塩酸飽和の酢酸エチル溶液を滴下すると、ナロキシインドール塩酸塩 0.87 g が得られた。ここで得られた N L I のメタンスルホン酸塩及び塩酸塩の元素分析値は、以下の如く計算値と一致した。

ナロキシインドールメタンスルホン酸塩 (針状晶、分解点; 253 ~ 257 °C、再結晶溶媒; エタノール・クロロホルム) の元素分析値; $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot MeSO_3H \cdot H_2O$ として、

	C	H	N	S
計算値	60.68	5.88	5.44	6.23
実測値	60.55	5.75	5.32	6.14

N L I 塩酸塩の元素分析値: $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5 H_2O \cdot HCl$ として

	C	H	N	Cl
計算値	67.33	5.88	6.28	7.95
実測値	67.00	5.92	6.02	7.60

実施例 2 ナロキシインドールの合成

実施例 1 で得られたナロキシインドールの塩酸塩 0.

/3

7.8 g をクロロホルムに懸濁し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加え、1 時間室温で攪拌した。この混合物にクロロホルムを加え、3 回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮すると 0.6 g の純粋なナロキシインドールが得られた。

得られた化合物の分析結果は以下の通りであった。

I R (K B r) cm^{-1} : 3392, 2934, 2840, 1638, 1620, 1504, 1458, 928

N M R (C D C l₃) : 1.78(1H, d, $j=12.7\text{Hz}$), 2.20~2.45(2H, complex pattern), 2.62(2H, d, $j=15.6\text{Hz}$), 2.75~2.90(2H, complex), 3.10~3.25(4H, complex), 5.15~5.30(2H, m), 5.70(1H, s), 5.90(1H, m), 6.51(1H, d, $j=8.3\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $j=8.3\text{Hz}$), 7.02(1H, m), 7.14(1H, m), 7.26(1H, m), 7.40(1H, d, $j=7.8\text{Hz}$), 8.19(1H, s)

M A S S (F A B) : 399 ($M+1$)

また、以上の操作において、フェニルヒドラジンの代わりに、2-フルオロヒドラジンを用いれば、7'-フルオロナロキシインドールが得られ、4-フルオロヒドラジンを用いれば、5'-フルオロナロキシインドールが得られ、2-メチルフェニルヒドラジンを用いれば、7'-メチルナロキシインドールが得られ、4-メチル

フェニルヒドラジンを用いれば、5'-メチルナロキシインドールが得られ、4-ニトロフェニルヒドラジンを用いれば、5'-ニトロナロキシインドールが得られる。

実施例3 ナルトルインドールメタンスルホン酸塩の合成

ナルトレキソン塩酸塩 1 g とフェニルヒドラジン 0.3 ml を 20 ml のエタノールに溶かし、加熱、還流している中へメタンスルホン酸 2.6 ml を加え、攪拌しながら、さらに、1.5 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶をろ過すると、1.1 g のナルトルインドールメタンスルホン酸塩が得られた。この塩をエタノールより再結晶すると、0.93 g のナルトルインドールメタンスルホン酸塩（分解点 $> 300^{\circ}\text{C}$ ）が得られた。

ここで得られたナルトルインドールメタンスルホン酸塩は、乾燥すると以下に示されるような満足すべき元素分析値を示した。

元素分析値： $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として

	C	H	N	S
計算値	61.35	6.10	5.30	6.07
実測値	61.61	6.04	5.28	5.77

実施例4 ナルトルインドールの合成

実施例 3 で得られたナルトルインドールメタンスルホン酸塩 0.9 g を 10 ml のクロロホルムに懸濁し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加え、室温で 1 時間攪拌後、さらにクロロホルムを加えて 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮すると純粋なナルトルインドール 0.7 g が得られた。

得られた化合物の分析結果は以下の通りであった。

I R (K B r) cm^{-1} : 3392, 2926, 2838, 1638, 1622, 1504, 1458

N M R (C D C l₃) : 0.07(2H, m), 0.58(2H, m), 0.88(1H, m), 1.80(1H, m), 2.20~2.60(complex pattern), 2.63(1H, d, $j=153\text{Hz}$), 2.90(1H, d, $j=15.3\text{Hz}$), 3.14(1H, d, $j=18.5\text{Hz}$), 5.70(1H, s), 6.59(2H, m), 7.03(1H, m), 7.18(1H, m), 7.29(1H, d, $j=8.3\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

M A S S (F A B) : 413(M-1), 415(M+1)

実施例 5

実施例 1 又は 3 でそれぞれ得られたナロキシインドール塩酸塩及びナルトルインドールメタンスルホン酸塩を用いて、以下の方法でアンタゴニスト活性を測定した。

すなわち、モルモットの回腸 (μ 、 κ 受容体を含む) 及びマウスの輸精管 (μ 、 δ 受容体を含む) を用い、そ

れぞれの臓器の摘出標本の電気刺激による収縮をモルヒネ (μ)、EKC (κ)、DADLE (δ) のそれぞれのアゴニストが抑制するのを阻害する能力を測定した。

結果を表 1 に示した。

表 1 in vitroにおけるNTIとNLIの拮抗作用

アンタゴニスト		スローブ	γ	PA ₂ (50%信頼限界)	Ke (nM)	μ/δ	κ/δ
NTI	μ	1.330	0.791	7.42 (7.26~7.58)	38.0		
	κ	1.807	0.941	7.36 (7.30~7.43)	43.7	91	104
	δ	1.354	0.863	9.38 (8.95~9.81)	0.42		
NLI	μ	-0.063	-0.062	6.86 \pm 0.10*	138		
	κ	0.105	0.149	6.85 \pm 0.08*	141	251	407
	δ	1.066	0.936	9.26 (9.04~9.48)	0.55		

* mean \pm S.E.

表 1 の結果より、N T I と N L I を比べると、 δ 受容体に対する親和性は、N L I はわずかに N T I に劣っているが、 μ 、 κ 受容体に対する δ 受容体の選択性に関しては、N T I がそれぞれ約 1 0 0 倍なのに比較して、N L I はそれぞれ約 2 5 0 倍と 4 0 0 倍であり、非常に優れている。

次に、N L I、N T I の濃度が各受容体の拮抗作用に対して影響があるかを第 1 図及び第 2 図に示した。

第 1 図及び第 2 図に示されるように、N T I の 3 つの受容体に対する拮抗作用はそれぞれ濃度依存的に増加している。一方、N L I に関しては δ 受容体のみ依存性を示し、 μ 、 κ 受容体に関しては依存性を示さない。この事実は、N L I は濃度を高くすればするほど μ 、 κ 受容体に対する δ 受容体選択性が増加することを示しており、優れた理想的な δ 選択的アンタゴニストと言える。

実施例 6 マイトジェン反応の抑制

マウスの脾細胞をコンカナバリン A (以下、C o n A と略す) の存在下で試験管培養すると細胞が分裂、増殖してくる (マイトジェン反応)。この系に、本発明に係る免疫抑制剤及び比較例としてサイクロスポリン A を添加し、マイトジェン反応に対する作用を調べた。

具体的には、C 5 7 B L / 6 マウスを殺して脾臓を摘出し、1 0 % ウシ胎児血清含有 R P M I 1 6 4 0 培養液 (以下、R P M I 1 6 4 0 と略す) を用いて、脾細胞浮遊液 (5×10^6 個 / m l) を調製した。この浮遊液 1 0

0 μ l を 96 ウェル平底マイクロプレートのウェルに入れ、さらに、Con A 含有 (4 μ g / ml) RPMI 1640 培養液 50 μ l、及び表-2 に示される濃度の被検化合物含有 RPMI 1640 培養液 50 μ l を添加し、48 時間培養した (37 ° C、5 % CO₂)。対照群には RPMI 1640 培養液 50 μ l を添加した。そして、培養終了 8 時間前に、[3H] チミジン 2 μ Ci を添加した。培養終了後、セルハーベスターにて脾細胞をろ紙上に回収した。ろ紙は乾燥後、トルエン系シンチレーターを入れたバイアルに入れ、液体シンチレーションカウンタにて放射能を測定した。

マイトジェン反応抑制率は次式により算出した。

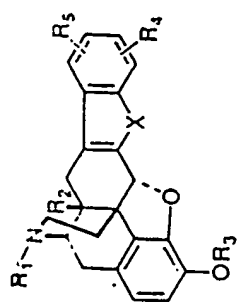
マイトジェン反応抑制率 (%)

$$= \frac{\text{対照群の放射能 (cpm)} - \text{被検化合物群の放射能 (cpm)}}{\text{対照群の放射能 (cpm)} - \text{Con A かつ被検化合物非含有時の放射能 (cpm)}} \times 100$$

結果を表 2 に示した。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表 2



被験化合物						濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトージェン 反応抑制率 (%)
R ₁	R ₂	R ₃	X	R ₄	R ₅		
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	H	H (NTI)	3	100
						50	77
						10	12
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	5'-Me	H	3	100
						50	34
						10	8
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	5'-Cl	H	3	100
						50	37
						10	12
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	5'-Br	H	3	100
						50	40
						10	7
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	6'-Me	H	3	100
						50	28
						10	0
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-F	H	3	100
						50	61
						10	15
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-Cl	H	3	100
						50	75
						10	15
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	7'-NO ₂	H	3	100
						50	55
						10	5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

21

表 2 (続 き)

被検化合物					濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトージェン 反応抑制率 (%)
R_1	R_2	R_3	X	R_4 R_5		
シクロプロピルメチル	OH	H	NH	4,5'-benzo	3	50
						88
						30
シクロプロピルメチル	OH	Me	NH	II	3	50
						100
						65
シクロプロピルメチル	OAc	H	NH	II	3	50
						100
						70
シクロプロピルメチル	OAc	Ac	NH	II	3	50
						100
						55
シクロプロピルメチル	OH	II	O	II (NTB)	3	50
						100
						41
シクロプロピルメチル	OH	H	NMe	II	3	50
						100
						69
アリル	OH	H	NH	II (NLI)	3	50
						100
						56
						12

THIS PAGE BLANK (USPTO)

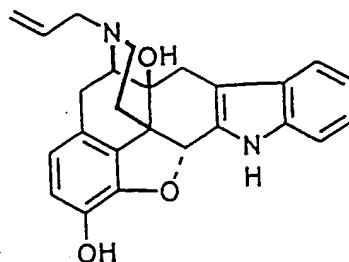
表 2 (続 き)

被検化合物						例数	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトジェン 反応抑制率 (%)	
R_1	R_2	R_3	X	R_4	R_5				
アリル	OH	H	O	H	H	3	50	100	100
							10	45	45
							1	6	6
アリル	OH	H	NMe	H	H	3	50	100	100
							10	50	50
							1	13	13
アリル	OH	Me	NH	H	H	3	50	100	100
							10	32	32
							1	17	17
アリル	OAc	Ac	NH	H	H	3	50	100	100
							10	40	40
							1	2	2
アリル	OH	H	NH	5'-Me	H	3	50	100	100
							10	45	45
							1	22	22
アリル	OH	H	NH	7'-Cl	H	3	50	100	100
							10	50	50
							1	17	17
Me	H	H	NH	H	H	3	50	52	52
							10	12	12
							1	0	0
CsA						3	1	100	100
							0.1	98	98
							0.01	65	65

THIS PAGE BLANK (USPTO)

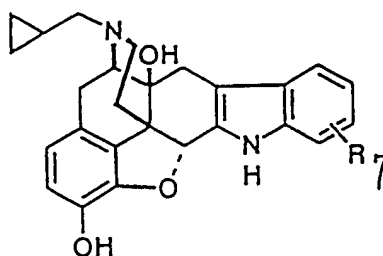
34

抑制剤。



[5]

8. ナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることを特徴とする下記式 [6]



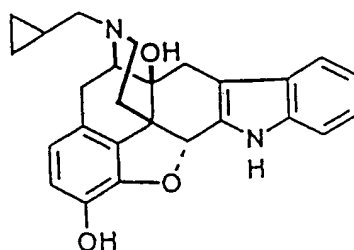
[6]

[式中、R₇ は水素、塩素、臭素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロを表す]

で示されるナルトルインドール誘導体の製造方法。

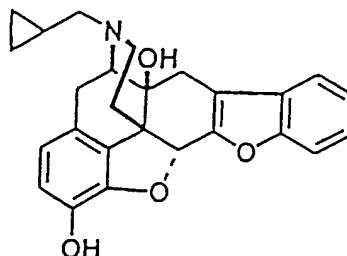
ル又はフラン-2-イソアルキルであり、 R_2 は水素又はヒドロキシであり、 R_3 は水素であり、 R_4 は水素、フッ素、メチル、メトキシ又はニトロであり、 R_5 は水素、 X は酸素又は NR 。（ここで、 R_6 は水素又は炭素数1～5のアルキル）である請求項2記載の免疫抑制剤。

5. 前記一般式[1]で示される δ -オピオイドアンタゴニストは下記式[3]で表される請求項4記載の免疫抑制剤。



[3]

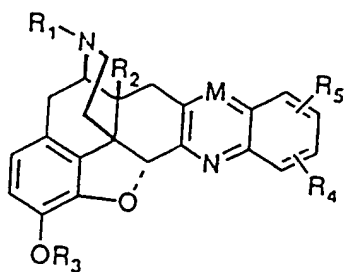
6. 前記一般式[1]で表される δ -オピオイドアンタゴニストは下記式[4]で表される請求項4記載の免疫抑制剤。



[4]

7. 前記一般式[1]で表される δ -オピオイドアンタゴニストは下記式[5]で表される請求項4記載の免疫抑制剤。

3. 前記 δ -オピオイドアンタゴニストは一般式 [2]



[2]

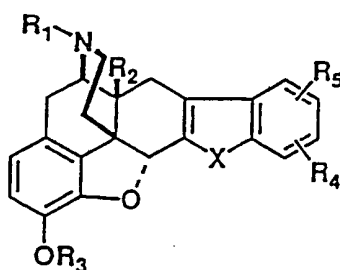
[式中、 R_1 は炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 3～6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5～7 のシクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、炭素数 4～5 のトランスアルケニル、アリル又はフラン-2-イルアルキルを表し、 R_2 は水素、ヒドロキシ又は炭素数 1～5 のアルカノイルオキシを表し、 R_3 は水素、炭素数 1～5 のアルキル又は炭素数 1～5 のアルカノイルを表し、 M は窒素又はメチンを表し、 R_4 と R_5 は別個に水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ、ニトロ、炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 1～5 のアルコキシ又は R_4 、 R_5 を結合してベンゾを表す]

で示される請求項 1 記載の免疫抑制剤。

4. 一般式 [1] において、 R_1 は炭素数 1～5 のアルキル、炭素数 3～6 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5～7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7～10 のアラルキル、炭素数 4～5 のトランスアルケニル、アリ

請 求 の 範 囲

1. δ -オピオイドアンタゴニスト又はその薬理的に許容される塩を有効成分とする免疫抑制剤。
2. 前記 δ -オピオイドアンタゴニストは一般式〔1〕



〔 1 〕

〔式中、 R_1 は炭素数1～5のアルキル、炭素数3～6のシクロアルキルアルキル、炭素数5～7のシクロアルケニルアルキル、アリール、アラルキル、炭素数4～5のトランスアルケニル、アリル又はフラン-2-イルアルキルを表し、 R_2 は水素、ヒドロキシ又は炭素数1～5のアルカノイルオキシを表し、 R_3 は水素、炭素数1～5のアルキル又は炭素数1～5のアルカノイルを表し、 X は酸素、硫黄又は Y が結合した窒素を表し、 Y は水素又は炭素数1～5のアルキル基を表し、 R_4 と R_5 は別個に水素、フッ素、塩素、臭素、アミノ、ニトロ、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ又は R_4 、 R_5 を結合してベンゾを表す〕

で示される請求項1記載の免疫抑制剤。

表 4 に示されるように、N T I、N T B により移植片対宿主反応は抑制された。特に、本実施例においては、被検化合物の投与は経口で行ったものであるが、サイクロスポリン A より強い活性を示した。さらに、この移植片対宿主反応の実験は臓器移植のモデル実験として有名なもので、この実験でサイクロスポリン A より強い活性を示したことは免疫抑制剤として使用できることを意味するものである。

産業上の利用可能性

本発明の免疫抑制剤は以上のように構成したので、従来のサイクロスポリン A や F K - 5 0 6 の欠点であった毒性を大幅に改善しつつ、優れた免疫抑制活性を示し、経口投与も可能である。従って、本発明の免疫抑制剤は臓器移植の際に起こる拒絶反応を抑えるために用いることができる。

また、本発明の免疫抑制剤の製造方法によれば簡単な操作で高収率に免疫抑制剤を製造することが可能になり、工業的に大量生産を行うことが可能になる。

表 4

被検化合物	例数	投与量 (mg/kg)	移植片対宿主 反応抑制率 (%)
NTI	4	100	47 [*]
NTB	4	100	44 ^{**}
CsA	4	100	28

移植片対宿主反応抑制率

$$= \frac{\text{対照群の左右リンパ節重量差} - \text{被検化合物群の左右リンパ節重量差}}{\text{対照群の左右リンパ節重量差}} \times 100$$

結果を表 4 に示した。

表 3 に示されるように N T I、N T B 及び N L I 塩酸塩により M L R 反応が抑制されることが明かになった。

実施例 8 移植片対宿主反応の抑制

F 1 マウスに親系のマウスの脾細胞を移植すると、移植片対宿主反応が起こることが知られている。この系において、N T I、N T B 及びサイクロスポリン A を F 1 マウスに投与し、移植片対宿主反応に対する作用を調べた。

まず、C 5 7 B L / 6 マウスを殺して、脾臓を摘出し、リン酸緩衝生理食塩水を用いて脾細胞浮遊液 (2×10^8 個 / ml) を調製した。次に、この脾細胞浮遊液 50μ l を B D F 1 マウスの左側後肢足底皮下に投与した。同じ日から被検化合物投与を 1 日 1 回 5 日間続けた。投与量は $100 \text{ mg} / \text{kg}$ とし、0.5% カルボキシメチルセルロース (以下、C M C と略す) 液に懸濁して経口投与した。対照群には 0.5% C M C のみを同様に投与した。脾細胞を投与した日から 7 日目にマウスを殺し、左右の後肢膝窩リンパ節を摘出し、その重量を測定した。左右のリンパ節重量の差を計算し、移植片対宿主反応の指標とした。得られた結果は、スチューデントの t 検定により対照群に対して、危険率 $p < 0.02$ あるいは $p < 0.05$ で、有意のものには ** 印あるいは * 印を付した。

移植片対宿主反応抑制率は次式により算出した。

26

表 3

被検化合物	例数	濃度 (μ g/ml)	M L R 反応抑制率 (%)
N T I	3	5 0 1 0 1	1 0 0 1 0 0 0
N T B	3	5 0 1 0 1	1 0 0 8 1 5
N L I	3	5 0 1 0 1	1 0 0 9 5 2 2
C s A	3	1 0 1 0 . 1	1 0 0 1 0 0 1 0 0

次に、C 5 7 B L / 6 マウス脾細胞浮遊液 1 0 0 μ l、マイトマイシン処理 B a l b / c マウス脾細胞浮遊液 5 0 μ l 及び被検化合物含有 R P M I 1 6 4 0 培養液 5 0 μ l を 9 6 ウェル平底マイクロプレートのウェルに入れ、7 2 時間培養 (3 7 ° C、5 % C O ₂) した。対照群には R P M I 1 6 4 0 培養液 5 0 μ l を添加した。培養終了前 8 時間において [3 H] チミジン 2 μ C i を添加した。培養終了後、セルハーベスターにて脾細胞をろ紙上に回収した。ろ紙は乾燥後、トルエン系シンチレーターに入れたバイアルに入れ、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。M L R 反応抑制率は次式により算出した。

M L R 反応抑制率 (%)

$$= \frac{\text{対照群の放射能 (cpm)} - \text{被検化合物群の放射能 (cpm)}}{\text{対照群の放射能 (cpm)} - \text{両系脾細胞のみの放射能の和 (cpm)}} \times 100$$

結果を表 3 に示した。

表 2 に示されるように、本発明に係る免疫抑制剤はコンカナバリン A により細胞が増殖するのを抑制することが明らかになった。

また、コンカナバリン A 刺激による *in vitro* 実験の際、サイクロスポリン A は $1 \text{ g} / \text{ml}$ ですでに細胞毒性が見られるのに対し、本発明に係る免疫抑制剤は同量で毒性が全く見られない。このように、本発明の化合物はサイクロスポリン A と同等の活性を示し、毒性は低いという免疫抑制剤として理想的な性質を有することが明らかになった。

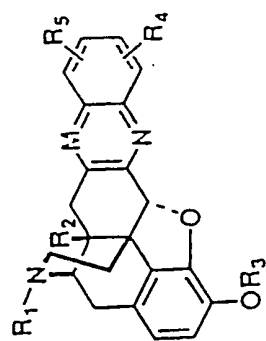
実施例 7 M L R 反応の抑制

遺伝的に異なる 2 系統のマウスの脾細胞を混合して試験管内培養すると、脾細胞が相手を認識して分裂、増殖を起こす (M L R 反応)。

この系に N T I, N T B 及び N L I 塩酸塩並びに比較例としてサイクロスポリン A を添加し、M L R 反応に対する作用を調べた。

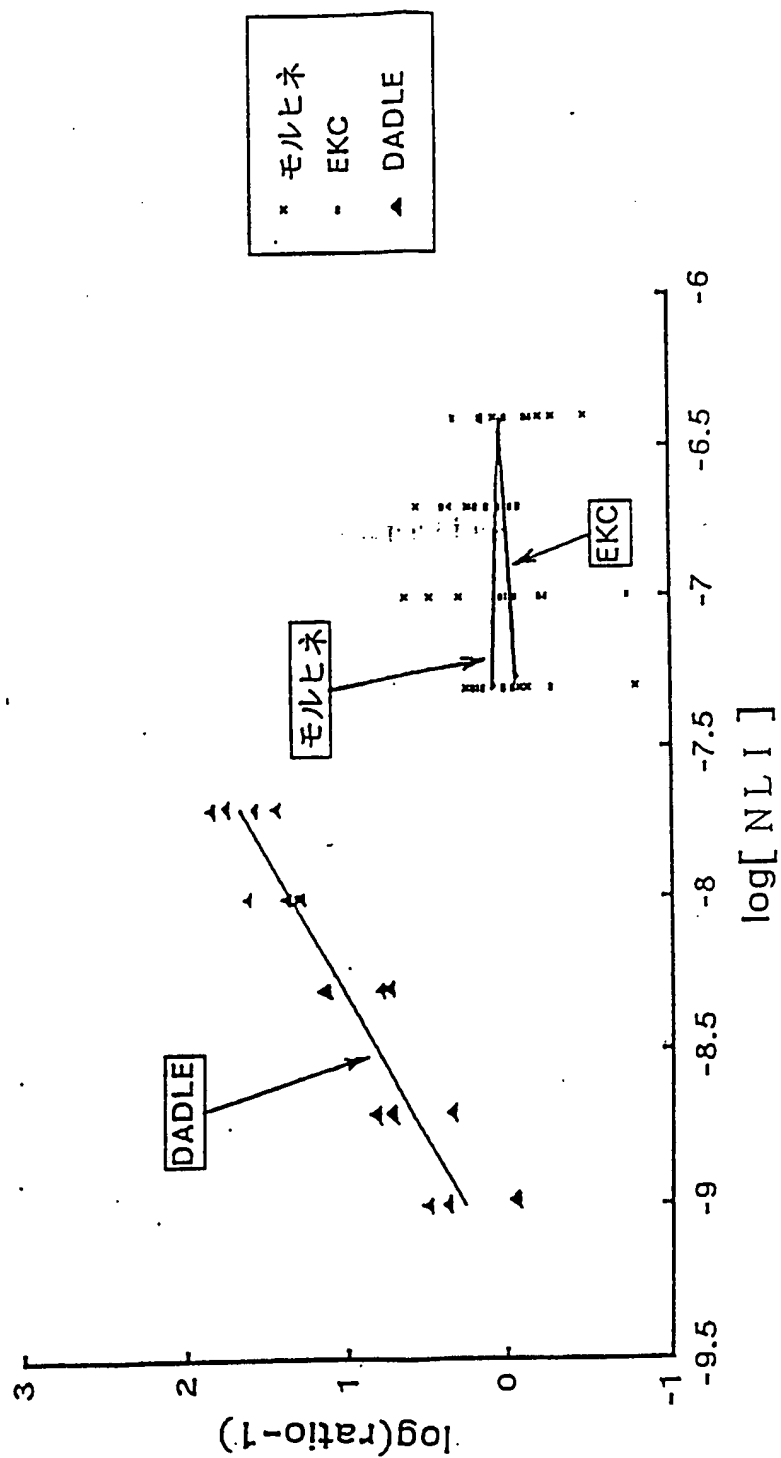
まず、B a l b / c マウスを殺して脾臓を摘出し、R P M I 1 6 4 0 を用いて脾細胞浮遊液 (1×10^7 個 / ml) を調製した。この脾細胞に対して、マイトマイシン C 含有 R P M I 1 6 4 0 中で 30 分間培養 (37°C) することにより、マイトマイシン処理を行った。また、C 5 7 B L / 6 マウスを殺して脾臓を摘出し、R P M I 1 6 4 0 を用いて脾細胞浮遊液 (1×10^6 個 / ml) を調製した。

表 2 (続 き)



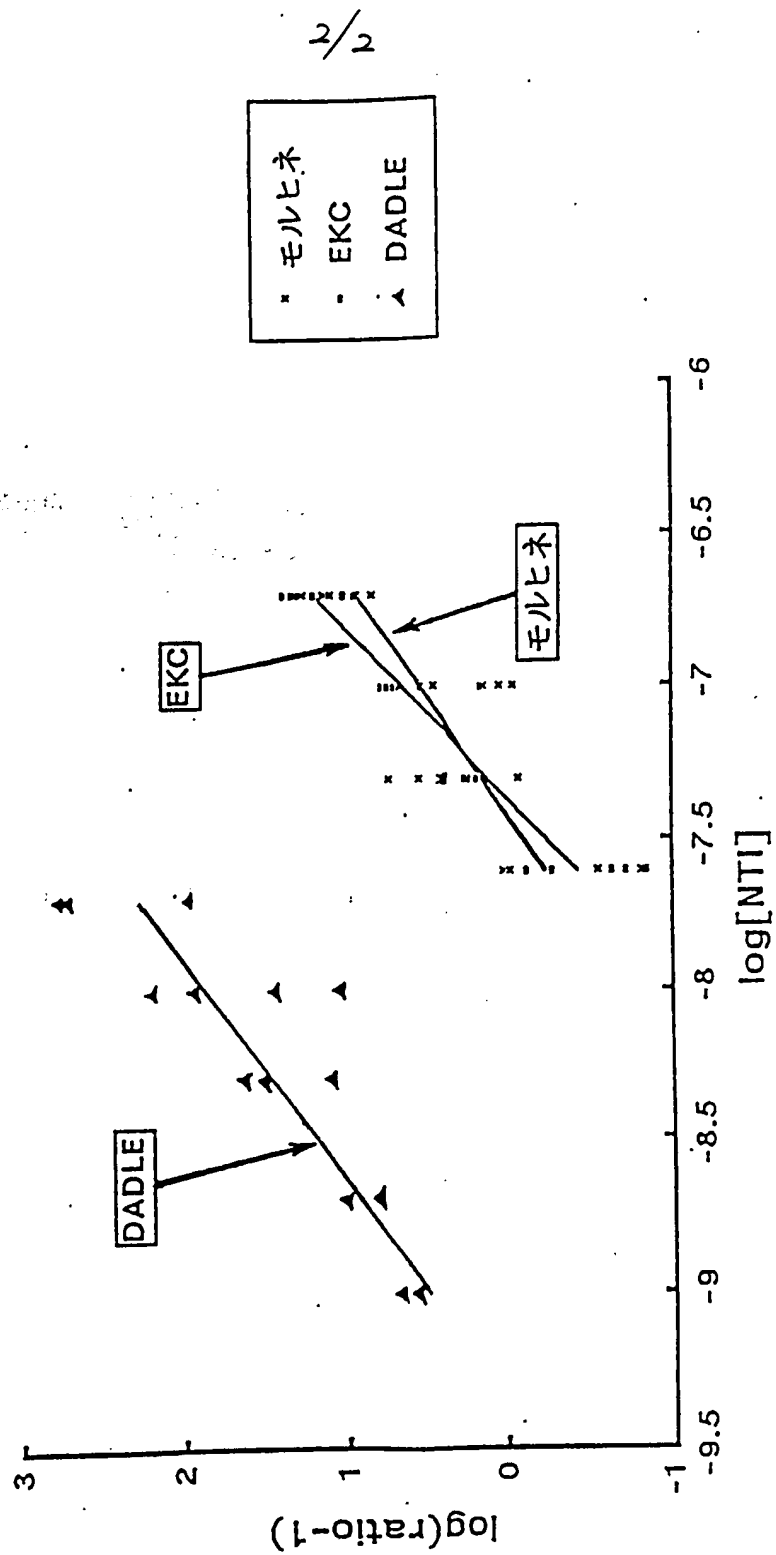
被検化合物						濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	マイトージェン 反応抑制率 (%)
R_1	R_2	R_3	M	R_4	R_5		
シクロプロピルメチル	OH	H	CH	H	H	3	75
						50	43
						10	15
シクロプロピルメチル	OH	H	N	H	H	3	55
						50	34
						10	10
CsA						1	100
						1	98
						0.1	65
						0.01	

1/2



第 1 図

THIS PAGE BLANK (USPTO)



第 2 図

THIS PAGE BLANK (USPTO)



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61 1/485, C07D 489/09		A1	(11) 国際公開番号 WO 91/07966
			(43) 国際公開日 1991年6月13日 (13.06.1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP90/01541 (22) 国際出願日 1990年11月28日 (28. 11. 90) (30) 優先権データ 特願平1/308491 1989年11月28日 (28. 11. 89) JP 特願平1/322160 1989年12月11日 (11. 12. 89) JP 特願平1/326941 1989年12月15日 (15. 12. 89) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 長瀬 博 (NAGASE, Hiroshi) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-3-8 G-2 Kanagawa, (JP) 河合孝治 (KAWAI, Koji) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-1-20 L-202 Kanagawa, (JP) 松本 修 (MATSUMOTO, Shu) [JP/JP] 〒248 神奈川県鎌倉市津西1-20-28 Kanagawa, (JP) 遠藤 孝 (ENDO, Takashi) [JP/JP] 〒253 神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4 Kanagawa, (JP) 桂 芳昭 (KATSURA, Yoshiaki) [JP/JP] 〒520 滋賀県大津市園山2-13-1 東レ北園家C棟228号 Shiga, (JP)		荒川幸平 (ARAKAWA, Kohei) [JP/JP] 〒602 京都府京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 谷川英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : IMMUNOSUPPRESSANT AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME			
(54) 発明の名称 免疫抑制剤及びその製造方法			
(57) Abstract			
An immunosuppressant having a low toxicity and exhibiting an excellent effect even in the case of oral administration, which is characterized by comprising as an active ingredient a δ -opioid antagonist having a high selectivity for a δ -opioid receptor, and a process for preparing a naltrindole, characterized by reacting naltrexone or its salt with a phenylhydrazine derivate in a solvent in the presence of methanesulfonic acid.			

(57) 要約

毒性が低く、経口投与によっても優れた効果を発揮する免疫抑制剤が開示されている。本発明の免疫抑制剤は、 δ オピオイド受容体に選択性の高い δ -オピオイドアンタゴニストを有効成分とすることを特徴とする。本発明はさらに、ナルトレキソン又はその塩とフェニルヒドラジン誘導体を溶媒中メタンスルホン酸存在下反応させることを特徴とするナルトルインドール誘導体の製造方法を提供する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	MG	マダガスカル
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	ML	マリ
BB	バルバドス	FR	フランス	MN	モンゴル
BE	ベルギー	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	MW	マラウイ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NL	オランダ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	NO	ノルウェー
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	PL	ポーランド
CA	カナダ	IT	イタリア	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャド
DE	ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
DK	デンマーク	MC	モナコ	US	米国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/JP90/01541**

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Int. Cl⁵ A61K31/485, C07D489/09</div>								
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; border: none;">Classification System </td> <td style="border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">IPC A61K31/485, C07D489/09</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	IPC A61K31/485, C07D489/09			
Classification System	Classification Symbols							
IPC A61K31/485, C07D489/09								
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%; font-size: 0.8em;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-family: monospace;">A</td> <td style="vertical-align: top; font-family: monospace;"> Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 31, No. 2, February 1988 (New York) P. S. Portoghese, et al. [Application of the Message - Address Concept in the Design of Highly Potent and Selective Non - Peptide & Opioid Receptor Antagonists] p. 281-282 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; font-family: monospace;">1-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 31, No. 2, February 1988 (New York) P. S. Portoghese, et al. [Application of the Message - Address Concept in the Design of Highly Potent and Selective Non - Peptide & Opioid Receptor Antagonists] p. 281-282	1-8
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³						
A	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 31, No. 2, February 1988 (New York) P. S. Portoghese, et al. [Application of the Message - Address Concept in the Design of Highly Potent and Selective Non - Peptide & Opioid Receptor Antagonists] p. 281-282	1-8						
<div style="font-size: 0.8em;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div> </div>								
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">February 1, 1991 (01. 02. 91)</div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">February 18, 1991 (18. 02. 91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">February 1, 1991 (01. 02. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">February 18, 1991 (18. 02. 91)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer		
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">February 1, 1991 (01. 02. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">February 18, 1991 (18. 02. 91)</div>							
International Searching Authority <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer							

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ A 61 K 31 / 485 , C 07 D 489 / 09		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A 61 K 31 / 485 , C 07 D 489 / 09	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Joarnal of Medicinal Chemistry, 第31巻, 第2号, 2月, 1988 (New York) P. S. Portoghese, et al. 「Application of the Message-Address Concept in the Design of Highly Potent and Selective Non-Peptide & Opioid Receptor Antag- onists」 p. 281-282	1-8
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に及ぼす文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 01.02.91	国際調査報告の発送日 18.02.91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐野 登博	407019